

## RESEARCH ARTICLE



WMJ (WARMADEWA MEDICAL JOURNAL), Vol. 1 No. 1 Mei 2016, Hal. 30-41

## Respon Otonomik Jantung yang Buruk pada Pasien Diabetes Mellitus Paska Infark Miokard Akut

I Gede Bagus Gita Pranata Putra<sup>1</sup>, Ketut Badjra Nadha<sup>2</sup>, Ida Sri Iswari<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Warmadewa, Denpasar  
Email: [rgitazpranataputra@gmail.com](mailto:rgitazpranataputra@gmail.com)

### Abstrak

Diabetes mellitus (DM) dengan penyakit kardiovaskular sangat erat kaitannya. Pada beberapa penelitian telah dihubungkan antara diabetes mellitus dengan respon otonomik denyut jantung yang buruk, sedangkan hubungan diabetes mellitus dengan respon otonomik denyut jantung yang buruk pada pasien paska IMA masih belum ada. Pemulihan denyut jantung (HRR) dan denyut jantung istirahat (resting HR) merupakan alat investigasi yang baik, terpercaya, dan mudah diukur dalam mengevaluasi pengaturan otonomik jantung dan sebagai faktor prediktor kuat untuk semua kasus mortalitas pada orang dewasa yang sehat maupun pada seseorang dengan penyakit kardiovaskular. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bahwa diabetes mellitus tipe 2 sebagai faktor yang memperburuk denyut jantung saat istirahat, terhadap pemulihan denyut jantung setelah uji latih treadmill pada pasien pasca infark miokard, serta merupakan variabel penting sebagai faktor prediktor kejadian morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan paska infark miokard akut. Pada analisis bivariat ditemukan pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 dan tanpa diabetes mellitus tipe 2 berbeda secara bermakna dalam memperburuk respon otonomik denyut jantung (denyut jantung saat istirahat dan denyut jantung pemulihan) pada pasien paska IMA ( $p < 0,01$ ). Pada analisis multivariat tidak ditemukan adanya pengaruh faktor umur, jenis kelamin, riwayat keluarga, dislipidemia, hipertensi, merokok, aktifitas fisik, dan penyekat beta terhadap respon otonomik denyut jantung yang buruk pada pasien DM paska IMA ( $p > 0,05$ ).

**Kata kunci:** diabetes mellitus tipe 2, Infark miokard akut, denyut jantung saat istirahat, denyut jantung pemulihan, treadmill.

### Abstract

*[Poor Autonomic Heart Response in Diabetes Mellitus Patients Post Acute Myocardial Infarction]*

Diabetes mellitus (DM) and cardiovascular disease are very closely related. Several studies have shown the link of diabetes with poor heart rate autonomic response, whereas data on the relationship of diabetes mellitus with poor heart rate autonomic response in post AMI patients are still not available. Heart rate recovery (HRR) and resting heart rate (resting HR) is an investigative tool that is both reliable and easy to measure in evaluating the cardiac autonomic regulation and as a strong predictor factor for all causes of mortality in healthy adults as well as in ones with cardiovascular disease. This study aimed to determine that type 2 diabetes mellitus is a factor that worsens heart rate at rest worsens recovery heart rate after treadmill exercise test in patients with post myocardial infarction, and that it is an important variable factor as predictor for incidence of morbidity and mortality. The bivariate analysis showed that patients with type 2 diabetes mellitus and those without type 2 diabetes mellitus differed significantly in worsening the autonomic response of the heart rate (heart rate at rest and recovery heart rate) in post-AMI patients ( $p < 0.01$ ). Multivariate analysis didn't find any relationship of the other variables i.e. age, gender, family history, dyslipidemia, hypertension, smoking, physical activity, and beta blockers with poor heart rate autonomic response in post-AMI diabetic patients ( $p > 0.05$ ).

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, acute myocardial infarction, heart rate at rest, heart rate recovery, treadmill.

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) sangat berkaitan dengan penyakit kardiovaskular. Risiko menderita penyakit kardiovaskular meningkat menjadi 3 kali lipat, dan risiko kejadian buruk kardiovaskular serta mortalitas pasien yang telah menderita penyakit kardiovaskular juga meningkat menjadi 5 kali lipat pada Pasien DM dibandingkan tanpa DM. Kepatuhan pasien DM pada kontrol pengaturan gula darah juga berhubungan secara linear terhadap kejadian buruk kardiovaskular pada pasien dengan penyakit kardiovaskular.

Infark miokard akut (IMA) merupakan proses kematian sel akibat iskemia, atau ketidak seimbangan antara suplai dan kebutuhan di arteri koroner. Data *World Health Organization* (WHO) bahwa IMA merupakan penyebab kematian kedua di negara dengan penduduk berpenghasilan rendah dengan angka mortalitas 2.470.000 jiwa (9%). Tahun 2002, IMA menjadi penyebab kematian pertama dengan angka mortalitas 220.000 jiwa (14%) di Indonesia. Direktorat Jendral Pelayanan Medik Kementerian Kesehatan Indonesia menyatakan bahwa pada tahun 2007 jumlah pasien infark miokard yang menjalani rawat inap dan rawat jalan di rumah sakit di seluruh wilayah Indonesia sebanyak 19.929 jiwa dengan *Case Fatality Rate* (CFR) sebesar 13,49%.

Upaya dalam mendeteksi jejas dan nekrosis miokardium dalam beberapa dekade terakhir berkembang pesat sehingga definisi IMA ikut mengalami perubahan. Pada awal tahun 1950, WHO menggunakan data epidemiologi untuk mendefinisikan IMA berdasarkan dua dari beberapa kriteria berikut: 1. Simptom klinis iskemia miokardium, 2. Abnormalitas elektrokardiogram (EKG), 3. Peningkatan marker nekrosis miokard. Keluhan utama pasien dengan infark miokard adalah nyeri dada yang diikuti dengan salah satu dari presentasi elektrokardiogram (EKG) elevasi segmen ST, depresi segmen ST, inversi gelombang T atau tidak ada perubahan sama sekali namun terjadi peningkatan *cardiac marker*.<sup>[1,2]</sup>

Angka kejadian DM semakin meningkat, WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Senada dengan WHO, *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2009, memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM dari 7,0 juta pada tahun 2009 menjadi 12,0 juta pada tahun 2030. Meskipun terdapat perbedaan angka prevalensi, laporan keduanya menunjukkan adanya peningkatan jumlah penyandang DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2030. Risiko relatif penyakit kardiovaskular pada pasien DM tiga kali lebih besar daripada mereka yang tidak DM. Hal itu berkaitan dengan komplikasi kronik berupa kejadian kardiovaskular dan merupakan penyebab utama kematian pasien DM.<sup>[3]</sup>

Komplikasi yang paling penting dan paling serius dari DM adalah neuropati otonomik kardiovaskular (NOK). Suatu kondisi NOK akan memperburuk kapasitas fungsional jantung yang telah mengalami infark dan manifestasi NOK pada pasien infark miokard merupakan prediktor kejadian kardiovaskuler mayor. NOK terjadi akibat kerusakan serat saraf otonomik yang menginervasi jantung dan pembuluh darah sehingga menyebabkan abnormalitas pada kontrol denyut jantung dan dinamik vaskuler. Manifestasi klinis dari NOK dapat berupa: takikardia saat istirahat, toleransi latihan yang menurun, hipotensi ortostatik, sindroma takikardia dan bradikardia ortostatik dan *silent ischemia* (iskemia tak bergejala).

Hasil studi meta-analisis yang baru menunjukkan bahwa disfungsi otonomik kardiovaskular berhubungan dengan meningkatnya risiko iskemia miokard yang tidak menunjukkan gejala (*silent ischemia*) serta kematian. Disfungsi otonomik kardiovaskular berkaitan dengan tingginya tingkat mortalitas baik pada pasien sehat maupun pada pasien dengan penyakit jantung. Beberapa faktor prognostik mayor dari otonomik kardiovaskular yang dapat dinilai dari pemeriksaan uji latihan treadmill yakni: denyut jantung saat istirahat,

kapasitas fungsional, respon kronotropik selama latihan, pemulihan denyut jantung dan timbulnya ektopik ventrikel selama pemulihan.

Telaah pustaka dari berbagai sumber didapatkan bahwa HRR dan resting HR merupakan alat investigasi yang baik, reliabel dan mudah diukur dalam mengevaluasi pengaturan otonomik jantung dan sebagai faktor prediktor kuat untuk *all cause mortality* pada orang dewasa yang sehat maupun pada seseorang dengan penyakit kardiovaskular. Seseorang dikatakan mengalami abnormalitas pemulihan denyut jantung apabila denyut jantung pemulihannya kurang dari 12 kali permenit (yang dihitung dari denyut jantung puncak dikurangi dengan denyut jantung 1 menit berikutnya), sedangkan seseorang dikatakan mengalami denyut jantung saat istirahat yang tinggi apabila denyut jantungnya >90 kali permenit tanpa aktifitas sama sekali.

Telah diketahui secara luas bahwa rehabilitasi jantung berhubungan dengan membaiknya respon denyut jantung pada pasien dengan gagal jantung dan penyakit jantung iskemik. Hal ini terjadi oleh karena latihan memodulasi fungsi keseimbangan simpatis dan parasimpatis pada pasien dengan penyakit jantung.<sup>[4]</sup>

Beberapa penelitian besar sebelumnya menunjukkan bahwa pemulihan denyut jantung dalam 2 menit selain sebagai prediktor mortalitas dapat juga memprediksi derajat keparahan penyakit arteri koroner yang kemudian dikonfirmasi dengan pemeriksaan angiografi koroner. Selain denyut jantung pemulihan, pada beberapa studi besar yang lain juga menunjukkan bahwa resting HR yang tinggi sebagai prediktor meningkatnya morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan penyakit jantung koroner dan diabetes. Denyut jantung istirahat yang tinggi juga berhubungan dengan peningkatan risiko DM.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah DMT2 sebagai faktor yang memperburuk denyut jantung saat istirahat dan pemulihan denyut jantung

setelah uji latih treadmill pada pasien pasca IMA yang merupakan variabel penting sebagai faktor prediktor kejadian morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan pasca infark miokard akut.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik. Subyek penelitian akan dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok terpapar (dengan DM) dan kelompok tidak terpapar (tanpa DM). Pengukuran terhadap variabel penelitian (resting HR dan HRR) dilakukan setelah kontrol dari poliklinik jantung (setelah 6 minggu dari onset IMA). Dari poliklinik jantung selanjutnya pasien diarahkan untuk melakukan uji treadmill. Lokasi penelitian adalah poliklinik jantung dan ruangan treadmill PJT RSUP Sanglah-Denpasar. Penelitian ini dilaksanakan sejak bulan Februari 2015 sampai Agustus 2015 populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien infark miokard yang dirawat di RSUP Sanglah, Denpasar tahun 2015. Pasien infark miokard yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diambil dengan cara consecutive sampling dari populasi penelitian.

Kriteria inklusi yakni pasien yang dirawat dengan IMA disertai DM (kasus) dan pasien IMA tanpa disertai DM (kontrol) yang ditegaskan berdasarkan klinis, EKG dan laboratorium di RSUP Sanglah Denpasar. Kriteria eksklusi diantaranya pasca IMA <6 minggu setelah onset IMA; didapatkan hasil ekokardiografi dengan salah satu : fraksi ejeksi (EF < 35%), stenosis katup aorta yang parah, kardiomiopati primer dan penyakit jantung congenital; didapatkan hasil EKG dengan salah satu dari perubahan pada EKG istirahat yang menunjukkan iskemia yang bermakna, blok cabang berkas kiri yang komplit, fibrilasi atrial atau takiaritmia yang lainnya; angina pectoris tidak stabil; kelainan tiroid (hipo atau hipertiroid); pemakaian alat pacu jantung; pasien dengan gagal jantung kongestif *New York Heart Association* (NYHA) III/IV; tidak mampu mengikuti treadmill dengan baik oleh karena faktor

ekstrakardial (kecacatan, penyakit arteri perifer, neuropati sciatica, dan sebagainya).

Penelitian ini menggunakan tingkat kemaknaan  $p < 0,05$ , power 80%, besar sampel minimal tiap kelompok 35 orang, atau keseluruhan adalah 70 orang. Variabel tergantung pada penelitian ini meliputi abnormalitas HRR setelah uji latih treadmill dan tingginya resting HR. Variabel bebasnya adalah DMT2.

Diagnosis IMA: meliputi NSTEMI (Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction) dan STEMI (ST Segment Elevation Myocardial Infarction). NSTEMI bila didapatkan nyeri tipikal angina onset baru atau perburukan keluhan dalam 60 hari terakhir atau terjadinya perkembangan angina setelah terjadinya IMA dalam 24 jam atau lebih setelah onset IMA disertai perubahan pada rekaman EKG (ST-depresi, T inversi), dengan peningkatan marker jantung. Apabila nyeri tipikal angina disertai ST-elevasi pada rekaman jantung dan disertai peningkatan enzim jantung maka didiagnosa sebagai STEMI. Diagnosis DMT2 berdasarkan: glukosa darah puasa  $>140$  mg/dl atau glukosa post prandial 2 jam  $>200$  mg/dl atau gejala trias klasik DM (poliuria, polidipsi, polifagi) disertai gula darah sewaktu  $>200$  mg/dl atau pasien yang telah terdiagnosis menderita DM sebelumnya. Resting HR yakni denyut jantung disaat keadaan istirahat dimana variabel ini diukur sesaat sebelum pasien menjalani uji latih treadmill. Dikatakan tinggi apabila  $>90$  kali denyut per menit. Kelainan pemulihan denyut jantung yakni penurunan denyut jantung 1 menit pertama setelah dilakukan uji latih treadmill sebesar kurang dari 12 kali permenit dari denyut jantung maksimal. Pemulihan denyut jantung normal bila penurunan denyut jantung 1 menit pertama lebih dari atau sama dengan 12 kali permenit. Hipertensi/tekanan darah tinggi: keadaan dimana subyek penelitian dinyatakan pernah menderita hipertensi (sistolik  $>140$  mmHg dan diastolic  $>90$  mmHg) oleh dokter, pernah atau masih mendapatkan pengobatan anti hipertensi. Umur ditentukan berdasarkan tanggal, bulan, dan tahun lahir

hingga saat masuk rumah sakit berdasarkan kartu tanda penduduk (KTP). Umur dikatakan meningkatkan risiko kelainan kardiovaskular adalah umur  $>45$  tahun pada pria dan  $>55$  tahun pada wanita. Dislipidemia yakni kadar kolesterol kimia darah yang tidak normal dimana kadar total kolesterol  $>200$  mg/dL, LDL  $>100$  mg/dL, HDL  $<40$  mg/dL, dan atau trigliserida  $>150$  mg/dL. Obesitas: Seseorang dikatakan obesitas apabila indeks massa tubuh (BMI) lebih besar dari 25. Riwayat keluarga menderita PJK (Penyakit Jantung Koroner): riwayat keluarga kandung pasien yang pernah sebelumnya didiagnosis dengan PJK yang datanya diambil dari anamnesis dengan pasien. Aktifitas fisik: normal dikatakan apabila telah menghabiskan waktu 2,5-5 jam dalam sehari dengan latihan aerobik atau aktifitas fisik sederhana, sedangkan dikatakan aktifitas fisik kurang apabila  $<2,5$  jam dalam sehari. Yang dimaksud dengan terapi penyekat beta: adalah carvedilol, metoprolol dan bisoprolol.

Tata cara penelitian adalah sebagai berikut pasien yang memenuhi kriteria inklusi, kepada pasien dan pihak keluarga yang bertanggung jawab diberikan informasi mengenai penelitian ini. Apabila setuju diminta untuk menandatangani formulir yang telah disediakan. Apabila setuju selanjutnya semua sampel penelitian dikelola sesuai dengan prosedur penanganan pasien pasca IMA sesuai Pedoman Terapi Lab/SMF Penyakit Jantung dan Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FK UNUD/ RSUP Sanglah Denpasar. Setelah itu pasien akan dilakukan pemeriksaan uji latih treadmill. Pemeriksaan uji latih pada penelitian ini menggunakan metode *modified Bruce protocols* dengan target denyut jantung 85% dari denyut jantung maksimal sesuai umur ( $85\% \times (220 - \text{umur})$ ) atau *symtomp limited* (pasien mengeluh kelelahan hingga tidak dapat melanjutkan treadmill). Data diperoleh dari catatan medis penderita berupa nama, nomer rekam medis, jenis kelamin, umur, diagnosa, hasil laboratorium, penunjang ekokardiografi dan



treadmill di RS Sanglah. Hasil pemeriksaan dikumpulkan oleh peneliti dan selanjutnya dilakukan analisis data. Analisis data pada penelitian ini dilakukan dalam beberapa tahap, meliputi analisis statistik deskriptif (univariat), analisis bivariat dan analisis multivariate dengan menggunakan program SPSS.

## HASIL

Penderita IMA yang dilibatkan dalam penelitian ini, yaitu: 20 orang pasien STEMI dan 50 orang pasien NSTEMI.

Karakteristik dasar subyek penelitian ditunjukkan pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Kelompok A (DM)	Kelompok B (Non DM)
Umur (Rerata $\pm$ SD)	53,37 $\pm$ 6,66	54,43 $\pm$ 5,99
Jenis Kelamin		
Laki-Laki (n%)	30 (85,7 %)	33 (94,3%)
Perempuan (n%)	5 (14,3 %)	2 (5,7%)
Jenis IMA		
STEMI (n%)	9 (25,7%)	11 (31,4%)
NSTEMI (n%)	26 (74,3%)	24 (68,6%)
Hipertensi (n%)	21 (60%)	18 (51,4%)
Riwayat Keluarga (n%)	1 (2,9%)	5 (14,3%)
Dislipidemia (n%)	27 (77,1%)	12 (34,3%)
Merokok (n%)	16 (45,7%)	20 (57,1%)
Aktifitas Fisik		
Aktif (n%)	5 (14,3%)	7 (20%)
Sedang (n%)	27 (77,1%)	24 (68,6%)
Sedentary (n%)	3 (8,6%)	4 (11,4%)
Terapi Penyakit Beta		
1,25 mg sehari (n%)	2 (5,7%)	2 (5,7%)
2,5 mg sehari (n%)	33 (94,3%)	33 (94,3%)

Selanjutnya dilakukan analisis bivariate untuk mengetahui pengaruh DM terhadap tingginya resting HR dilakukan analisis bivariat. Analisis bivariat dilakukan dengan cara membuat tabel 2x2 (Tabel 2 dan Tabel 3) sebagai berikut:

**Tabel 2.** Pengaruh DM terhadap tingginya resting HR

Variabel tergantung	Denyut jantung istirahat tinggi	Denyut jantung istirahat normal	RR	95% CI	P
Penderita DM	28 (80%)	7 (20%)			
Penderita non DM	4 (11.4%)	31 (88.6%)	7.00	2.74-17.87	<0.001
	32 (45.7%)	38 (54.3%)			

**Tabel 3.** Pengaruh DM terhadap abnormalitas HRR

Variabel tergantung	Denyut jantung pemulihan abnormal	Denyut jantung pemulihan normal	RR	95% CI	P
Penderita DM	31 (88.6%)	4 (11.4%)			
Penderita non DM	6 (17.1%)	29 (82.9%)	5.17	2.47-10.81	<0.01
	37 (52.9%)	33 (47.1%)			

Kemudian dilakukan analisis multivariate bertujuan untuk mengetahui pengaruh independen DM terhadap variabel tergantung yaitu resiko terjadinya perburukan denyut jantung saat istirahat dan kelainan pemulihan denyut jantung dengan mengontrol variabel lain yang diduga berperan sebagai perancu yaitu umur, jenis kelamin, hipertensi, merokok, aktifitas fisik, obesitas, dislipidemia, riwayat penyakit jantung dalam keluarga dan terapi penyakit beta. Analisis statistik yang digunakan adalah uji regresi logistik. Hal ini ditunjukkan pada Tabel 4 dan Tabel 5.

**Tabel 4.** Hubungan antara DM dengan denyut jantung istirahat yang tinggi setelah dikontrol terhadap variabel umur, jenis kelamin, riwayat keluarga, dislipidemia, hipertensi, merokok, aktifitas fisik, dan penyakit beta.

Variabel independen	B	OR	95% CI Batas bawah-batas atas	Nilai P
DM	4.076	58.91	9.26-374.97	<0.001
Umur	0.022	1.02	0.89-1.17	0.747
Jenis Kelamin	1.214	3.37	0.34-33.18	0.298
R. Keluarga	-0.670	0.51	0.02-10.55	0.664
Dislipidemia	0.298	1.35	0.27-6.83	0.719
Hipertensi	1.612	5.01	0.95-26.49	0.058
Merokok	1.053	2.87	0.49-16.70	0.242
Aktifitas fisik	-0.408	0.66	0.15-2.87	0.584
Penyakit beta	2.994	19.96	0.64-621.44	0.088

**Tabel 5.** Hubungan antara DM dengan denyut jantung pemulihan abnormal setelah dikontrol terhadap variabel umur, jenis kelamin, riwayat keluarga, dislipidemia, hipertensi, merokok, aktifitas fisik, dan penyekat beta.

Varibel independen	B	OR	95% CI Batas bawah-batas atas	Nilai P
DM	4.286	72.71	10.03-527.24	<0.001
Umur	-0.002	0.998	0.88-1.13	0.973
Jenis Kelamin	0.694	2.00	0.17-23.27	0.579
R. Keluarga	0.103	1.11	0.09-14.06	0.936
Dislipidemia	0.557	1.74	0.39-7.87	0.469
Hipertensi	-0.688	0.50	0.10-2.51	0.402
Merokok	1.384	3.99	0.63-25.20	0.141
Aktifitas fisik	-1.003	0.367	0.09-1.45	0.152
Penyekat beta	-0.689	0.50	0.01-19.40	0.712

## DISKUSI

Penelitian ini menemukan bahwa DM memperburuk respon otonomik denyut jantung yang terdiri dari resting HR dan HRR pada pasien pasca IMA. Respon otonomik denyut jantung ini dapat menggambarkan fungsi otonomik kardiovaskular yang nantinya berperan sebagai prediktor mortalitas pada pasien IMA dengan DM yang dihubungkan dengan penelitian-penelitian yang ada sebelumnya.

IMA merupakan salah satu bagian dari sindrom koroner akut (SKA) yang merupakan kondisi yang sangat mengancam jiwa, yaitu terjadi nekrosis yang ireversibel dari otot jantung. IMA diklasifikasikan menjadi STEMI dan NSTEMI yang dibedakan berdasarkan ada atau tidaknya elevasi segmen ST pada pemeriksaan.<sup>[1,2]</sup>

Pada penelitian ini faktor risiko konvensional meliputi umur, jenis kelamin dan riwayat keluarga menderita IMA. Ditemukan bahwa umur pada penderita IMA dengan DM dan IMA non DM tidak berbeda jauh yakni 53,37±6,66 tahun VS 54,43±5,99 tahun. Sehingga variabel umur terhadap perbedaan respon otonomik denyut jantung dapat diabaikan. Sedangkan menurut jenis kelamin diketahui bahwa laki-laki dan wanita tidak terdapat perbedaan yang jauh dalam respon otonomik (denyut jantung saat istirahat dan pemulihan denyut jantung) yang terganggu yakni 46,0% VS 42,9% (denyut jantung istirahat yang tinggi) dan 52,4% VS 57,1% (denyut jantung

pemulihan yang abnormal). Menurut ada atau tidaknya riwayat keluarga menderita IMA diketahui bahwa penderita dengan riwayat keluarga IMA lebih sedikit mengalami gangguan respon otonomik dibandingkan tanpa riwayat keluarga yakni 16,7% VS 48,4% (denyut jantung istirahat yang tinggi) dan 33,3% VS 54,7% (denyut jantung pemulihan yang abnormal). Hubungan antara faktor risiko konvensional dengan respon otonomik belum banyak diteliti dan dari segi patofisiologi tidak mendukung adanya hubungan antara faktor risiko konvensional dengan respon denyut jantung.<sup>[6]</sup> Pada penelitian ini faktor risiko konvensional yang mungkin berhubungan dengan respon otonomik denyut jantung hanyalah riwayat keluarga, namun hal ini tidak sesuai dengan teori oleh karena jumlah pasien dengan riwayat keluarga IMA sangat sedikit (6 orang).

Berdasarkan variabel ada atau tidaknya hipertensi tidak terdapat perbedaan dalam respon otonomik (denyut jantung saat istirahat dan pemulihan denyut jantung) yang terganggu yakni 53,8% VS 35,5% (denyut jantung istirahat yang tinggi) dan 51,3% VS 54,8% (denyut jantung pemulihan yang abnormal). Berdasarkan variabel riwayat sosial merokok tidak terdapat perbedaan yang jauh dalam respon otonomik (denyut jantung saat istirahat dan pemulihan denyut jantung) yang terganggu yakni 44,4% VS 47,1% (denyut jantung istirahat yang tinggi) dan 55,6% VS 50% (denyut jantung pemulihan yang abnormal). Secara patofisiologi dan penelitian sebelumnya tidak mendukung adanya hubungan antara tekanan darah tinggi dan merokok terhadap respon denyut jantung.<sup>6</sup> Namun ada beberapa penelitian yang salah satunya pada penelitian yang dilakukan Ridwan dkk, menunjukkan tekanan darah sistolik istirahat pada pasien dengan DM lebih tinggi dibandingkan tanpa DM (129+14,7 mmHg vs 122+11,9 mmHg, p=0,012) dan hal ini juga dihubungkan dengan respon otonomik denyut jantung yang terganggu. Hal ini pada pustaka dijelaskan oleh karena berhubungan dengan overaktifitas simpatik yang timbul pada

pasien dengan diabetes mellitus.

Jumlah pasien dengan aktifitas fisik sebelum serangan (aktif, sedang dan sedentary) yang mengalami gangguan respon otonomik tidak begitu berbeda yakni untuk variabel denyut jantung istirahat yang tinggi: 33,3% pada kelompok aktif, 49% pada kelompok sedang dan 42,9% pada kelompok sedentary. Sedangkan untuk variabel denyut pemulihan abnormal yakni 41,7% pada kelompok aktif, 54,9% pada kelompok sedang dan 57,1% pada kelompok sedentary. Aktifitas fisik menurut Rockhill berhubungan secara tidak langsung terhadap respon otonomik.<sup>[6]</sup>

Berdasarkan ada atau tidaknya pasien menderita dislipidemia didapatkan bahwa penderita dengan dislipidemia lebih banyak yang mengalami gangguan respon otonomik jantung (denyut jantung saat istirahat dan pemulihan denyut jantung) yang terganggu yakni 59% VS 29% (denyut jantung istirahat yang tinggi) dan 69,2% VS 32,3% (denyut jantung pemulihan yang abnormal). Hal ini dapat dijelaskan oleh karena dislipidemia umumnya ditemukan pada kasus resisten insulin dan DMT2 walaupun gula darah terkontrol baik.

Resistensi insulin dan hiperinsulinemia kompensasi yang ditimbulkan berhubungan dengan aktifitas simpatis yang meningkat dan aktifitas parasimpatis yang melemah. Sehingga dapat disimpulkan bahwa berkurangnya denyut jantung pemulihan setelah latihan merupakan suatu akibat dari berkurangnya aktifitas parasimpatis dan juga sebagai prediktor *all cause mortality*.<sup>[7]</sup> Resistensi insulin yang ditimbulkan menyebabkan sintesis dan sekresi TG (*Triglycerides*) dan LDL (*Low Density Lipoprotein*) yang tinggi disertai dengan produksi HDL (*High Density Lipoprotein*) yang menurun, hal ini disebabkan oleh lipolisis yang meningkat sehingga terjadi peningkatan asam lemak bebas yang tinggi dalam plasma yang kemudian meningkatkan masukan asam lemak bebas ke hati. Protein kolesterol tranferase dan lipase hepatic juga akan meningkat sehingga berefek terhadap peningkatan VLDL1 yang kemudian akan

menjadi small dense LDL. Peningkatan kadar VLDL1 meningkatkan katabolisme HDL yang menyebabkan penurunan kadar HDL.

Pada analisis bivariat pasien dengan DMT2 dan tanpa DMT2 berbeda secara bermakna memperburuk denyut jantung pemulihan pada pasien pasca IMA (RR 5,17; 95% IK 2,47-10,81; nilai  $P < 0,001$ ). Selain itu variabel dislipidemia juga menunjukkan perbedaan secara bermakna mempengaruhi respon otonomik denyut jantung. Namun setelah dilakukan analisis regresi tetap didapatkan bahwa memang benar DMT 2 memperburuk denyut jantung pemulihan dengan RR 72,71 (95%CI 10,03-527,24) dan nilai  $P < 0,01$ . Hal ini berarti bahwa DM tipe 2 memperburuk denyut jantung pemulihan sebanyak 5 kali lipat dibandingkan yang tidak DM.

Hasil penelitian ini menunjukkan pasien dengan DM memiliki denyut jantung pemulihan yang lebih buruk sebagai tolak ukur aktifitas vagal. Dan hubungan ini semakin jelas walaupun telah diadjusted terhadap beberapa faktor lain yang diperkirakan berpengaruh terhadap pemulihan denyut jantung. Aktifitas parasimpatik dominan pada saat istirahat, sedangkan pada saat berolahraga diperankan oleh aktifitas simpatik disertai penurunan aktifitas parasimpatik. Setelah olahraga, denyut jantung kembali ke level normal oleh karena aktivasi parasimpatik dilanjutkan dengan penurunan aktifitas simpatik. Sehingga dapat disimpulkan bahwa menurunnya pemulihan denyut jantung merupakan penanda berkurangnya aktifitas parasimpatik.

Pemeriksaan pemulihan denyut jantung merupakan pemeriksaan yang sederhana dan sangat mudah. Pemeriksaan pemulihan denyut jantung dan beberapa komponen denyut jantung lainnya yang merupakan komponen prognostik pada kejadian kardiovaskular didapatkan dari hasil pemeriksaan uji latihan jantung dengan tes treadmill tanpa tambahan alat maupun intervensi apapun. Walaupun pemeriksaan pemulihan denyut jantung ini sangat sederhana namun ada berbagai macam hasil

informasi penting yang didapat dengan mengetahui ada atau tidakkah kelainan pada pemulihan denyut jantung pada seseorang. Berbagai studi telah menunjukkan kelainan pemulihan denyut jantung sebagai prediktor kematian kardiovaskular maupun *all cause mortality* serta angka hospitalisasi kembali yang independen baik pada pasien dengan penyakit jantung koroner maupun dengan gagal jantung. Secara patofisiologi hal ini mengaitkan antara denyut pemulihan yang abnormal dengan gangguan keseimbangan saraf autonomik. Beberapa studi lain juga menghubungkan antara pemulihan denyut jantung abnormal dengan signifikansi oklusi pada pembuluh darah koroner dan terjadinya kerusakan miokard.<sup>[9,10,11]</sup>

Penurunan denyut jantung yang cepat selama fase pemulihan terjadi dalam 1-2 menit setelah berhenti beraktifitas dan kemudian berangsur-angsur setelahnya. Selama fase pemulihan dari latihan sedang sampai berat, denyut jantung masih lebih tinggi dibandingkan sebelum latihan dalam jangka waktu yang cukup lama (60 menit).<sup>[12,13,14]</sup>

Acuan batas abnormalitas pemulihan denyut jantung dari studi prognostik sebelumnya yakni <12x permenit dalam menit pertama dan <24x permenit dalam menit kedua. Dari studi ini didapatkan pemulihan denyut jantung yang abnormal lebih banyak pada kelompok pasien paska infark dengan diabetes mellitus yaitu 85,7% VS 5,7% untuk pemulihan denyut jantung dalam 1 menit pertama dan 85,7% VS 17,1% dalam 2 menit. Pada penelitian ini pemulihan denyut jantung hanya dilakukan sampai menit kedua oleh karena pada banyak literatur menunjukkan bahwa fase awal dari penurunan denyut jantung paska latihan disebabkan oleh tonus parasimpatis.

Studi oleh Imai dkk, yang melakukan blokade farmakologis pada fase pemulihan pasca latihan fisik mendapatkan penurunan denyut jantung pemulihan pada menit ke-2 lebih panjang dengan blokade ganda simpatis dan parasimpatis dibandingkan hanya dengan atropin. Hal ini menunjukkan bahwa sistem saraf simpatis lebih berperan pada tahap lanjut dari fase pemulihan pasca

latihan fisik. Temuan ini juga ditunjang dengan kadar norepinefrine plasma yang cenderung konstan atau justru sedikit meningkat pada menit pertama fase pemulihan pasca latihan fisik. Salah satu studi dari Bucheit dkk bahkan menunjukkan hasil denyut jantung pemulihan pada 30 detik dan 60 detik pertama fase pemulihan merupakan parameter sistem parasimpatis jantung yang terbaik.<sup>[15,16,17,18]</sup>

Dari banyak data dari studi-studi sebelumnya yang mengaitkan pemulihan denyut jantung yang abnormal sebagai nilai prognostik pada berbagai macam populasi yang dihubungkan dengan risiko kardiovaskular pada metabolic sindrom dan diabetes mellitus pada khususnya, yang dihubungkan dengan terganggunya reaksi vagal dikombinasi dengan overaktifitas simpatis. Aerobic juga berkaitan dengan pemulihan denyut jantung dan hal ini dapat diperbaiki dengan beraktifitas fisik atau berolah raga secara teratur dengan intensitas yang meningkat.

Patognomonik yang mendasari suatu disfungsi otonomik pada pasien IMA dengan diabetes mellitus kemungkinan disebabkan oleh kerusakan dari sel-sel miosit akibat proses iskemia dan nekrosis yang terjadi lebih berat pada pasien dengan diabetes dibandingkan tanpa diabetes, maupun proses apoptosis yang lebih banyak ditemukan pada pasien dengan diabetes walaupun tanpa IMA sebelumnya. Pada studi ini subyek adalah penderita IMA dengan diabetes mellitus dan pada keadaan ini terjadi proses iskemia, nekrosis dan apoptosis dianggap sebagai dasar terjadinya disfungsi otonomik melalui refleks jaras otonom antara jantung dengan sistem saraf pusat. Selain itu mediator kimia yang dilepaskan baik pada keadaan iskemik maupun stimulasi mekanik dapat memodulasi aktivitas listrik dari serabut aferen simpatis dan parasimpatis.<sup>[17,18,19]</sup>

Hipotesis lain menyebutkan yang mendasari disfungsi otonomik pada pasien diabetes yakni keterlibatan metabolic terhadap serat-serat saraf, insufisiensi neurovascular, kerusakan akibat autoimun



dan defisiensi *growth factor* neurohormonal. Aktivasi hiperglikemik *polyol pathway* menyebabkan akumulasi sorbitol dan perubahan dari rasio NAD: NADH yang menyebabkan kerusakan langsung pada saraf dan aliran darah saraf otonomik. Peningkatan stress oksidatif disertai produksi radikal bebas yang berlebihan menyebabkan kerusakan endotel vaskuler dan mengurangi bioavailabilitas nitric oxide. Mekanisme imun juga mungkin berpengaruh. Berkurangnya *growth factor* neurotropik, defisiensi asam lemak esensial dan pembentukan produk glikasi terlokalisasi pada pembuluh darah endoneural menyebabkan berkurangnya aliran darah dan hipoksia yang merubah fungsi saraf. Selanjutnya akan menyebabkan krisis ATP (*Adenosine Triphosphate*) sehingga terjadi nekrosis sel dan aktivasi gen yang menyebabkan kerusakan neuron.<sup>[20,21]</sup>

Hasil pada penelitian ini konsisten pada beberapa studi sebelumnya seperti studi CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*) merupakan studi longitudinal yang melibatkan 4319 sampel penelitian, didapatkan hasil bahwa pemulihan denyut jantung yang abnormal terjadi setelah sindrom metabolik (resistensi insulin, hiperlipidemia dan gangguan metabolisme glukosa). Dari studi CARDIA juga menunjukkan semakin banyak komponen sindrom metabolik tersebut pada seseorang maka pemulihan denyut jantung akan semakin menurun, hal ini terlihat pada pasien yang menderita >2 gejala sindrom metabolik.<sup>[21,22]</sup>

Menurut Muhammad Ridwan dkk, dibandingkan dengan subyek normal, pasien dengan DM memiliki denyut jantung pemulihan yang lebih lambat ( $17 \pm 5,5$  x/m vs.  $22 \pm 5,6$  x/m;  $p=0,000$ ).

Menurut studi Yilling J, dkk. pada salah satu studi epidemiologinya ditunjukkan bahwa denyut jantung pemulihan yang rendah berhubungan secara independen terhadap risiko kematian kardiovaskular dan pada all cause mortality pada pasien diabetes mellitus.

Pada analisis bivariat pasien dengan

diabetes mellitus tipe 2 dan tanpa diabetes mellitus tipe 2 berbeda secara bermakna memperburuk denyut jantung saat istirahat pada pasien paska IMA (RR 7,00; 95% CI 2,74-17.87; nilai  $P<0,001$ ). Selain itu variabel dislipidemia juga menunjukkan perbedaan secara bermakna mempengaruhi respon otonomik denyut jantung. Namun setelah dilakukan analisis regresi tetap didapatkan bahwa memang benar diabetes mellitus tipe 2 memperburuk denyut jantung saat istirahat dengan RR 58,91 (95%CI 9,26 -374,97) dan nilai  $P<0,01$ . Hal ini berarti bahwa DM tipe 2 memperburuk denyut jantung istirahat sebanyak 7 kali lipat dibandingkan yang tidak DM.

Denyut jantung saat istirahat dapat dipakai sebagai perkiraan kasar dari overaktifitas simpatik. Denyut jantung istirahat yang tinggi menunjukkan adanya aktifitas simpatik yang tinggi. Dari data penelitian ini didapatkan pada pasien dengan DMT2 walaupun telah dilakukan penyesuaian (adjusted) terhadap faktor-faktor lain, hubungan ini masih bermakna. Dan secara patofisiologis masih belum jelas apa yang mendasari tingginya denyut jantung saat istirahat pada pasien dengan diabetes, denyut jantung yang tinggi sebagai faktor risiko terjadinya diabetes ataukah diabetes yang mendasari tingginya denyut jantung saat istirahat melalui mekanisme neuropati otonomik kardiovaskular, selain itu insulin juga bersifat merangsang saraf simpatik yang secara langsung akan menyebabkan tingginya denyut jantung dan memperkecil variabilitas denyut jantung.

Senada dengan hasil penelitian ini, penelitian yang dilakukan oleh Ridwan dkk., menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes memiliki denyut jantung istirahat yang lebih tinggi dibandingkan tanpa diabetes ( $89 \pm 14,3$  bpm vs  $81 \pm 10,5$  bpm;  $p=0,002$ ).

Menurut studi yang dilakukan oleh Li dkk., denyut jantung yang tinggi berhubungan dengan diabetes mellitus tipe 2 baik pada pria maupun wanita. Denyut jantung yang tinggi atau takikardi merupakan sinyal sistem saraf simpatik berperan terhadap "fight or flight response".

Peningkatan sinyal aktifitas simpatik tidak hanya meningkatkan denyut jantung, namun juga gula darah yang merupakan karakteristik patologi pada diabetes mellitus tipe 2. Sehingga pada penelitian ini menekankan overaktifitas simpatis yang mendasari perkembangan diabetes mellitus tipe 2 pada pasien yang sebelumnya dengan takikardi saat istirahat.

Studi terakhir yang dilakukan oleh AusDiab (*Australian Diabetes Obesity and Lifestyle*) melaporkan denyut jantung yang tinggi berhubungan dengan risiko diabetes dalam 5 tahun kedepan.<sup>[23,24]</sup>

Arnold dkk dari studinya menunjukkan bahwa denyut jantung saat istirahat sebagai faktor risiko independen penyakit kardiovaskular dan mortalitasnya. Peningkatan denyut jantung saat istirahat menyebabkan perkembangan aterosklerosis, progresi gagal jantung dan iskemia miokard serta infark. Denyut jantung istirahat >70 kali permenit akan meningkatkan 40% risiko kematian dan menggandakan risiko rawat rumah sakit pada pasien gagal jantung. Selain itu denyut jantung istirahat yang meningkat tiap 10 kali permenit berhubungan dengan menurunnya survival pasien dengan diabetes mellitus.<sup>[25,26]</sup>

## SIMPULAN

Studi observasional analitik telah dilakukan untuk membuktikan diabetes mellitus tipe 2 dalam memperburuk respon otonomik denyut jantung yang terdiri dari denyut jantung saat istirahat yang tinggi dan denyut pemulihan yang abnormal. Pada analisis bivariat pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 dan tanpa diabetes mellitus tipe 2 berbeda secara bermakna memperburuk respon otonomik denyut jantung (denyut jantung saat istirahat dan denyut jantung pemulihan) pada pasien pasca IMA dengan nilai  $p < 0,01$

## SARAN

Untuk mendapatkan hasil yang dapat digeneralisir sebaiknya penelitian ini diselenggarakan multisenter sehingga pengambilan sampel tidak terpusat hanya satu pusat kesehatan misalnya pada

penelitian ini hanya dilakukan di PJT RSUP Sanglah saja. Selain itu untuk mendapatkan penilaian respon otonomik yang maksimal seharusnya pasien dilakukan rehabilitasi terlebih dahulu secara bertahap.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak yang mendukung, diantaranya dr. Ketut Badjra Nadha, Sp.JP (K) dan Dr.dr. Ida Sri Iswari, Sp.MK, M.Kes yang telah memberikan bimbingan dan masukan bagi penulis. Kepada dr. IGN Putra Gunadhi, Sp.JP (K) dan Prof.Dr.dr Wayan Wita, Sp.JP (K) yang telah mengizinkan penulis melakukan penelitian di poli PJT RSUP Sanglah Denpasar.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Samad Ghaffari, et al. Abnormal Heart Rate Recovery After Exercise Predicts Coronary Artery Disease Severity. *Cardiology Journal*. 2010; Vol. 17, No. X, pp. 1–x.
2. European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eurheartj*. 2011;-
3. PERKENI. Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe2 di Indonesia 2011. 1-63.
4. Muhammad Ridwan J. Perubahan Pemulihan Denyut Jantung Pada Pasien Diabetes Sebagai Marker Neuropati Otonomik Jantung. 2008;-
5. McGuire KD. Diabetes and the Cardiovascular Sistem. *Braunwald's Heart Disease*, 9th ed, Elsevier, Philadelphia. 2012: 1392-1409.
6. Rockhill B. Traditional Risk Factors for Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2004; 291(3): 299
7. Mehdi H Shishehbor, et al. Association of Triglyceride to HDL Cholesterol Ratio With Heart Rate Recovery. *Diabetes Care*. 2004; 27: 936-941
8. Aaron I. Vinik, et al. Diabetic Cardiovascular Autonomic

- Neuropathy. *Circulation*. 2007; 115: 387-397
9. Ariadi Nugroho, Budi Susetyo Pikir. The Difference Of Heart Rate Recovery Among Obese Subjects With And Without Metabolic Syndrome. *Folia Medica Indonesiana*. 2013; Vol. 49 No. 4: 268-271.
10. Boudina S, et al. Diabetik Cardiomyopathy Revisited. *Circulation*. 2007; 115: 3213-3223.
11. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, et al. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a prediktor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med*. 2000; 132: 552-555.
12. European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eurheartj*. 2012; -
13. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002 Oct 16; 40(8): 1531-40.
14. Goraya TY, et al. Prognostik value of treadmill exercise testing in elderly persons. *Ann Intern Med* 2000; 132: 862-870.
15. Graham I, Ingram S, Fallon N, Leong T, Gormley J, O'Doherty V, et al. Rehabilitation of the Patient with Coronary Heart Disease. In: Fuster V, Walsh RA, O'Rourke RA, Poole-Wilson P, King SB, Nash IS, editors. *Hurst's The Heart*, 12th Edition. The McGraw-Hill Companies; 2008. p1529-1548
16. Helmut Gohlke. Exercise Training in Coronary Heart Disease. *Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2010. 17: 125-137.
17. Junko Watanabe, et al. Heart Rate Recovery Immediately After Treadmill Exercise and Left Ventricular Systolic Dysfunction as Predictors of Mortality. *Circulation*. 2001; 104: 1911-1916.
18. Michael J, et al. Importance of the First Two Minutes of Heart Rate Recovery After Exercise Treadmill Testing in Predicting Mortality and the Presence of Coronary Artery Disease in Men. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 445-449.
19. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, et al. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion: protection against triggering by regular exertion: Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 1677-1683.
20. Mohammad Ali Kizilbash, Mercedes R. Carnethon, Cheeling Chan, et al. The temporal relationship between heart rate recovery immediately after exercise and the metabolic syndrome: the CARDIA study. *European Heart Journal* (2006) 27, 1592-1596
21. Paul Kligfield, et al. Exercise Electrocardiogram Testing: Beyond the ST Segment. *Circulation*. 2006; 114: 2070-2082
22. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Aug; 19(4): 585-667
23. Roger VL, et al. Prognostik value of treadmill exercise testing: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Circulation* 1998; 98: 2836-2841.
24. Thompson et al., AHA Scientific Statements. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 3109-3116.

25. Todd D. Miller, et al. The exercise treadmill test: Estimating cardiovascular prognosis. Cleveland Clinic Journal Of Medicine. 2008; Vol 75.
26. Yasmin Tadjoeidin, et al. Disfungsi Autonom pada Pasien Penyakit Jantung Hipertensi Asimptomatik: Hasil Evaluasi Pemulihan Laju Jantung. J Kardiologi Indones. 2008; 29: 97-104